

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 404**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012 E 17203642 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3305299**

54 Título: **Método y composiciones para el tratamiento de la psoriasis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2020

73 Titular/es:

**ANAPLASI PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
38-25 Astoria Blvd.
Astoria, NY 11103, US**

72 Inventor/es:

YUHAS, EDWARD RICHARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 793 404 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y composiciones para el tratamiento de la psoriasis

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el uso en el tratamiento de la psoriasis mediante la administración tópica de una composición que comprende un éster esteróico.

10 Antecedentes de la invención

La psoriasis es una enfermedad cutánea que resulta cuando las células cutáneas se reproducen a una velocidad más rápida de lo normal. La psoriasis produce manchas rojas, a veces denominadas placas, y escamas grisáceas-blancas o plateadas sobre la piel del paciente.

15 Se emplea actualmente un número de diferentes tratamientos para tratar brotes de psoriasis. Uno de los tratamientos más comunes es la aplicación tópica de corticosteroides a la zona afectada para reducir la inflamación. El paciente puede desarrollar una resistencia a lo largo del tiempo a los corticosteroides y por lo tanto su uso a menudo es limitado.

20 Otros tratamientos comunes implican la aplicación tópica de antralina, también conocida como ditranol, la aplicación tópica de una vitamina D tal como calcipotrieno o calcitriol, o la aplicación tópica de una vitamina A tal como tazaroteno. Se cree que la antralina, la vitamina D y la vitamina A frenan la producción por el paciente de nuevas células cutáneas. La antralina puede teñir la piel del paciente o la ropa y no funciona bien sobre brotes de psoriasis muy activos. Las aplicaciones tópicas de vitaminas D y/o A pueden volver al paciente sensible a la luz solar.

25 El alquitrán de hulla también se ha usado para tratar la psoriasis. El alquitrán de hulla se puede aplicar directamente a la zona afectada o se puede añadir a agua de baño. Aunque es beneficioso, el alquitrán de hulla tiene un olor fuerte y desagradable.

30 La aplicación tópica de ácido salicílico también se ha empleado con algunos pacientes de psoriasis. Se cree que el ácido salicílico funciona como un agente exfoliante que hará que la capa externa de piel se desprenda. El ácido salicílico puede provocar irritación y/o pérdida de pelo si se deja sobre la piel durante períodos prolongados.

35 Algunos pacientes con psoriasis también han usado luz ultravioleta para tratar la psoriasis. La luz ultravioleta puede implicar el uso de cantidades controladas de luz solar natural sobre la zona expuesta o fuentes artificiales dirigidas a la zona afectada.

40 Otros pacientes han combinado la administración oral de psoralén, también conocido como psoraleno, con tratamientos con luz ultravioleta.

45 Además, otros pacientes con psoriasis han usado retinoides administrados oralmente, es decir, formas muy concentradas de vitamina A, o fármacos que frenan el sistema inmunitario del paciente tales como metotrexato o ciclosporina.

También se aconseja a los pacientes con psoriasis mantener la piel húmeda usando cremas, lociones y jabones hidratantes para ayudar a reducir el enrojecimiento y la picazón asociados con los brotes de psoriasis o usar aceites y sales de baño.

50 Aunque existen muchas opciones potenciales para la psoriasis, ninguno de los métodos anteriores es satisfactorio al 100% o sin potenciales adversos.

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar la psoriasis y proporcionar composiciones que sean útiles para tratar la psoriasis sin olores desagradables o irritación para la piel del paciente.

Compendio de la invención

60 La presente invención alcanza los objetivos anteriores al proporcionar una composición tópica en la forma de un aerosol, una espuma o una *mousse* para el uso en el tratamiento de la psoriasis según la reivindicación 1. La aplicación de la composición se producirá según sea necesario pero se debe producir al menos una vez al día y preferiblemente inmediatamente o poco después, es decir, en menos de 5, 10 o 15 minutos, de lavar y secar la zona afectada.

65 La aplicación de la composición a la zona psoriásica debe continuar periódicamente hasta que se hayan eliminado las placas y escamas de la psoriasis.

La composición se puede aplicar a la zona psoriásica de modo no ocluido u ocluido. En una realización de la invención la composición debe permanecer en contacto con la zona psoriásica durante al menos 20 minutos o más, preferiblemente al menos 30 minutos o más.

5 Es objeto de la presente invención una composición tópica en forma de aerosol, espuma o *mousse* para el uso en el tratamiento de la psoriasis en donde la composición comprende:

- 10 a) del 30 % en peso al 75 % en peso de una mezcla de ésteres colesteroles/lanosteróles de ácidos carboxílicos C₁₀-C₃₀, basado en el peso de la composición menos cualquier disolvente que pueda estar presente con un punto de ebullición de 150°C o menor;
- b) del 0,001 % en peso al 10 % en peso de un potenciador de la penetración;
- c) del 50 % en peso al 95 % en peso de un disolvente;
- d) del 0,5 % en peso al 25 % en peso de un propulsor;
- 15 e) del 0,001 % en peso al 10 % en peso de un agente peliculígeno/polimérico;
- f) del 0,001 % en peso al 30 % en peso de un agente potenciador de la viscosidad;
- g) del 0,1 % en peso al 20 % en peso de un emulsionante;
- h) del 0 % en peso al 10 % en peso de un antioxidante; y
- (i) del 0 % en peso al 10 % en peso de un conservante;

20 y en donde el régimen de tratamiento consiste en una administración tópica de la composición a una zona psoriásica del paciente al menos una vez al día.

Preferiblemente, dicha composición comprende:

- 25 a) del 35 % en peso al 60 % en peso de la mezcla de ésteres colesteroles/lanosteróles de ácidos carboxílicos C₁₀-C₃₀;
- b) del 0,002 % en peso al 5 % en peso del potenciador de la penetración;
- c) del 60 % en peso al 90 % en peso del disolvente;
- 30 d) del 1 % en peso al 10 % en peso del propulsor;
- e) del 0,005 % en peso al 5 % en peso del agente peliculígeno/polimérico;
- f) del 0,005 % en peso al 20 % en peso del agente potenciador de la viscosidad;
- g) del 1 % en peso al 10 % en peso del emulsionante;
- h) del 0,001 % en peso al 5 % en peso del antioxidante; y
- 35 (i) del 0,001 % en peso al 5 % en peso del conservante;

También se cree que las composiciones para el uso según la presente invención, son útiles además para tratar trastornos y dolencias cutáneas tales como eccema, quemadura solar y el cuidado de heridas y cicatrices.

Descripción detallada de la invención

40 Según se usa en la presente memoria, el término "psoriasis" se refiere a una afección dermatológica que se cree que está provocada por que el cuerpo del paciente produce demasiadas células cutáneas. La afección está asociada con manchas rojas, escamas gruesas blancas/plateadas y a menudo inflamación de la piel del paciente, típicamente en los brazos, el cuero cabelludo, las orejas y la zona púbica. Se cree que la psoriasis no se puede curar pero se puede tratar.

Según se usa en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a proporcionar alivio de una o más de las afecciones asociadas con la psoriasis o disminuir o reducir una cualquiera o más de las afecciones asociadas con la psoriasis.

50 Según se usa en la presente memoria, los términos "potenciación", "potenciación de la penetración" y "potenciación de la infiltración" significan un incremento en la permeabilidad de una membrana biológica (p. ej., la piel o la mucosa) a un fármaco o una sustancia biológicamente activa, a fin de incrementar la velocidad a la que el fármaco o la sustancia biológicamente activa se infiltra a través de la membrana. "Potenciador de la infiltración", "potenciador", "potenciador de la penetración" o términos similares significan un material que consigue esta potenciación de la infiltración.

60 Según se usa en la presente memoria, "transdérmico" significa el aporte de un fármaco o una sustancia biológicamente activa mediante el paso hacia el interior y a través del tejido cutáneo o mucoso. De ahí que los términos "transdérmico" y "transmucoso" se usen intercambiamente a menos que se indique específicamente otra cosa. Asimismo, los términos "piel", "dermis", "epidermis", "mucosa" y similares también se usarán intercambiamente a menos que se indique específicamente otra cosa.

65 Según se usa en la presente memoria, el término "tópico" se refiere a la piel externa o dermis de un paciente. De ahí que la expresión "aplicación tópica" se refiera a la aplicación de una composición para el uso según la presente invención y sus diversas realizaciones a la superficie externa de la piel o dermis de un paciente.

Según se usa en la presente memoria, los términos "ocluir", "ocluido", "oclusivo" y similares se refieren a una formulación transdérmica que se aplica a la piel con el uso de una estructura de soporte o asociada de otro modo. En otras palabras, una formulación tópica se puede aplicar a la piel de un paciente con la ayuda de una estructura, tal como un miembro de apoyo, una venda o una cubierta. Un parche matriz es un ejemplo de un dispositivo ocluido. A la inversa, "inocluido" y "no ocluido", que se pueden usar intercambiamente, se refieren a una formulación transdérmica que se aplica a la piel sin el uso de un soporte, miembro de apoyo, cubierta o una estructura asociada de otro modo. En otras palabras, la formulación transdérmica se aplica a la piel en forma libre, que es suficiente para efectuar el aporte transdérmico del fármaco o la sustancia biológicamente activa sin el uso de estructuras, tales como un miembro de apoyo, etc. Una formulación en gel es un ejemplo de una composición no ocluida; otras composiciones no ocluidas incluyen pomadas, lociones, pastas, *mousses*, aerosoles y cremas.

Los términos "combinación" y "mezcla" se usan intercambiamente y sinónimamente. Estos términos siempre se deben interpretar como inclusivos por exceso en lugar de por defecto cuando sea apropiado.

La concentración, el porcentaje en peso y otros datos numéricos se pueden presentar en esta memoria en un formato de intervalos. Se entiende que este formato de intervalos se usa meramente por comodidad y brevedad y se debe interpretar flexiblemente para incluir no solo los valores numéricos citados explícitamente como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro del intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se citara explícitamente. Por ejemplo, se debe interpretar que un porcentaje en peso de 1% a 20% incluye no solo los límites de porcentaje citados explícitamente de 1% y 20% sino que también incluye porcentajes individuales tales como 1,5%, 3%, 4,75%, 8,34% y subintervalos tales como 1% a 5%, 10% a 15%, 4,7% a 11,9% ,etc.

La presente invención es útil es un método para el tratamiento de la psoriasis.

El método comprende la aplicación tópica de una composición en la zona psoriásica de un paciente que padece un brote de psoriasis. La composición comprende un éster esterólico, preferiblemente un éster esterólico de ácido carboxílico C₁₀-C₃₀. La composición puede ser un gel, una crema, una pasta, una loción, una pomada, un bálsamo, suero, un aerosol, una *mousse* o una espuma.

El método comprende además las etapas de lavar la zona psoriásica, secar la zona psoriásica y opcionalmente exfoliar la zona psoriásica antes de la aplicación de la composición. El método o la aplicación tópica de la composición se debe producir al menos una vez al día o dos veces al día directamente sobre la zona psoriásica. Se pueden producir tres, 4, 5 o más aplicaciones de la composición a la zona psoriásica al día dependiendo de la intensidad del brote de psoriasis y la localización en el cuerpo del paciente.

Dependiendo de la forma en la que se aplique la composición, es decir, el gel, el suero o la crema, después de la aplicación de la composición a la zona psoriásica, la composición y la zona psoriásica se pueden cubrir con una tela, una venda, una gasa o un vendaje protectores para evitar la transferencia de la composición a la ropa del paciente, los muebles o terceros. La tela, la venda, la gasa o el vendaje protectores también se pueden aplicar para proteger la zona psoriásica de suciedad, gérmenes y bacterias.

El método se repite todos los días o porciones del día según sea necesario hasta que el brote de psoriasis haya remitido o acabado.

La composición para el uso según la presente invención, comprende un éster esterólico, a saber una mezcla de ésteres colesterólicos/lanosterólicos de ácidos carboxílicos C₁₀-C₃₀, por ejemplo, disponible comercialmente en Croda Chemicals Europe, Ltd., de East Yorkshire, Inglaterra con el nombre comercial SUPER STEROL ESTER®. Se cree que la mezcla de ésteres colesterólicos/lanosterólicos C₁₀-C₃₀ vendida por Croda Chemicals deriva de cera de madera mediante un procedimiento descrito en la Patente de EE. UU. N° 4.138.416 de Koresawa et al.

La cantidad de éster esterólico en la composición para el uso según la presente invención, comprende del 30 % al 75 % del éster esterólico, basado en el peso de la composición menos el disolvente, preferiblemente el 40 % o más, basado en el peso total de la composición menos el disolvente. Debido a que numerosos excipientes en una formulación transdérmica pueden tener la capacidad de impartir múltiples funciones dependiendo de la concentración y el modo en los que se usen, cuando se determine la cantidad de éster esterólico menos la cantidad de disolvente presente en una composición para el uso según la presente invención, los disolventes presentes en la composición pero excluidos de los cálculos de porcentaje en peso de éster esterólico, son compuestos que son líquidos a temperatura ambiente y tienen un punto de ebullición por debajo de 150°C en condiciones atmosféricas normales, preferiblemente un punto de ebullición por debajo de 125°C y lo más preferiblemente un punto de ebullición por debajo de 105°C. Ejemplos de disolventes típicos que se deben excluir de los cálculos de porcentaje en peso de esteroides son agua, alcoholes de bajo peso molecular tales como alcoholes de cadena ramificada o lineal C₁-C₆, p. ej., metanol, etanol e isopropanol, cetonas de bajo peso molecular tales como cetonas de cadena ramificada o lineal C₁-C₆, p. ej., acetona, compuestos aromáticos y alcanos de bajo peso molecular tales como alcanos de cadena ramificada o lineal C₁-C₁₀.

Las composiciones para el uso según la presente invención pueden comprender además un potenciador de la penetración. La cantidad de potenciador de la penetración empleada en las composiciones de la presente invención variará dependiendo de la realización de la composición o formulación transdérmica específica, es decir, suero, crema o espuma y del potenciador de la penetración específico seleccionado. Típicamente, la cantidad de potenciador de la penetración empleada en las composiciones para el uso según la presente invención debe ser de aproximadamente 0,001 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,005 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 10 % en peso basado en el peso total de la composición. Los ejemplos de potenciadores de la penetración que pueden utilizarse en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos de ácido láctico o ácido glicólico, tri-, di-glicerol y monoésteres, triacetina, alcoholes de cadena corta, óxidos de amina y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos concretos de potenciadores de la permeación se incluyen alcohol oleílico, alcohol laurílico, miristato de isopropilo, oleil oleato, ácido levulínico, etanol, monooleato de glicerol, laurato de metilo, monooleato de sorbitán, triacetina, aceite de aloe vera, cloruro de bencetonio, óxido de cetildimetilamina, alcohol cetílico, lactato de cetilo, cocamidopropil betaína, óxido de cocoamina dietanolamina, óxido de dimetiloctilamina, óxido de 2-dodecimetildimetilamina, óxido de dimetil-decilamina, óxido de dimetilhexadecilamina, óxido de dimetiltetradecilamina, dimetil isosorbida, dipropilenglicol, etil hexil lactato, ácido glicólico, óxido de 3-dodecoxi-2-hidroxiopropildi(3-hidroxiopropil)amina, ácido láctico, óxido de lauramina, lauril betaína, lactato de laurilo, laurato de laurilo, isopropil palmitato, macrogol 15 hidroxistearato (Solutol HS 15), mentol, lactato de mentilo, alcohol miristílico, lactato de miristilo, octildodecanol, salicilato de octilo, óxido de oleamina, ácido oleico, oleil betaína, óxido de oleildi(2-hidroxiethyl) amina, PEG 1000, pentadecalactona, propilenglicol, ácido salicílico, alcohol estearílico, lactato estearílico, óxido de 3,6,9-trioxadecildietilamina, óxido de di(2-hidroxiethyl)-tetradecilamina, triacetato de trietanolamina y combinaciones de los mismos. Otros potenciadores de la permeación útiles con la presente invención pueden encontrarse en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2007/0269379. Como potenciadores de la permeación se incluyen alcohol oleílico, alcohol laurílico, miristato de isopropilo, oleato de oleilo, ácido levulínico, monooleato de glicerol, laurato de metilo, monooleato de sorbitano, triacetina, alcohol cetílico, lactato de cetilo, isosorbido de dimetilo, dipropilenglicol, lactato de etilhexilo, ácido glicólico, óxido de lauramina, laurilbetaína, lactato de laurilo, laurato de laurilo, palmitato de isopropilo, alcohol miristílico, lactato de miristal, salicilato de octilo, óxido de oleamina, ácido oleico, oleil betaína, ácido salicílico, alcohol estearílico, lactato de estearilo, triacetato de trietanolamina y combinaciones de los mismos;

Dependiendo de la realización de la composición o formulación transdérmica específica, es decir, suero, crema o espuma, la composición para el uso según la presente invención también puede incluir aditivos adicionales tales como disolventes, agentes pelculígenos/poliméricos, agentes que potencian la viscosidad, emulsionantes, antioxidantes, conservantes, agentes de ajuste del pH, propulsores y combinaciones de los precedentes.

Las composiciones para el uso según la presente invención pueden incluir cualquier disolvente adecuado. Preferiblemente, el disolvente puede incluir agua y/o uno o más compuestos orgánicos, p. ej., ésteres, terpenos, alcoholes, cetonas, aldehídos, ácidos grasos, ácidos grasos parcialmente o totalmente esterificados, en donde las estructuras son cíclicas, acíclicas (p. ej., alquilo), alicíclicas (es decir, un compuesto de anillos puenteados) o aromáticas, así como compuestos orgánicos que tienen combinaciones de estos grupos funcionales. Ejemplos específicos de disolventes que se pueden emplear son agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, hexano, alcohol butílico, acetato de etilo, polietilenglicol, propilenglicol, etilenglicol, trietilenglicol, glicerina, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, ricinoleato de glicerol, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo o una combinación de los mismos. El disolvente se puede emplear en cualquier cantidad adecuada. Típicamente, el disolvente puede estar presente en la composición en de aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 95,0 % en peso basado en el peso total de la composición, preferiblemente a aproximadamente 85 % en peso basado en el peso total de la composición y lo más preferiblemente a aproximadamente 75 % en peso del peso total de la composición.

Las composiciones para el uso según la presente invención también incluyen un agente pelculígeno/polimérico.

Aunque los solicitantes no se quieren limitar por ninguna teoría particular, se cree que la presencia de un agente pelculígeno/polimérico en las composiciones para el uso según la presente invención permite que las composiciones se extiendan más fácilmente sobre la piel y formen un revestimiento de barrera protectora que permite que el éster esterólico penetre en la piel de la zona psoriásica y/o permanezca en contacto con la piel de la zona psoriásica. El agente pelculígeno/polimérico también puede potenciar la adherencia de la composición a la piel del paciente y mejorar la resistencia de la composición a la eliminación por lavado o frotamiento.

Los agentes pelculígenos/poliméricos son preferiblemente solubles o miscibles con el éster esterólico y/o el potenciador de la penetración. La composición para el uso según la presente invención comprende típicamente de aproximadamente 0,001 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,005 % en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,010 % en peso a aproximadamente 10 % en peso basado en el peso total de la composición de un agente pelculígeno/polimérico. Algunos ejemplos de agentes pelculígenos/poliméricos que pueden usarse son polialquenos, copolímeros oleófilos de vinilpirrolidona, copolímeros acrílicos, derivados de polietilenglicol, poliolefinas, poliuretanos y mezclas de los mismos.

Ejemplos de polialquenos que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención son polietilenos que tienen un peso molecular que varía de aproximadamente 300 a aproximadamente 3.000 (disponibles como PERFORMALENE® de New Phase Technologies, Piscataway, NJ); poliisobutilenos (disponibles como VISTANEX™ de Exxon Chemical Company, Houston, TX); poliisobutenos (disponibles como PRESERSE™ de Sumitomo Corp.); polidecenos (SILKFLO™ disponibles de Amoco); y poliisobutenos hidrogenados (PANALANE® disponible de Lipo Chemicals, Inc., Paterson, NJ).

Copolímeros oleófilos de vinilpirrolidona adecuados para el uso en las composiciones para el uso según la presente invención pueden ser copolímeros de polivinilpirrolidona (PVP) y alfaolefinas de cadena larga, incluyendo, pero no limitadas a, copolímeros de PVP/eicoseno (GANEX® V-220 y V-220F), y copolímeros de tricontanilo-PVP (GANEX®) disponibles de Ashland, anteriormente International Specialty Products, Wayne, NJ.

Ejemplos de copolímeros acrílicos que se pueden usar en las composiciones para el uso según la presente invención incluyen copolímeros acrílicos que tienen cadenas alquílicas largas (C₈-C₃₀) para potenciar su oleofilia, tales como copolímeros de acrilato/octilacrilamida (disponibles como DERMACRYL® de Akzo Nobel). Un ejemplo de un derivado de polietilenglicol que se puede usar como agente peliculígeno en las composiciones para el uso según la presente invención es un derivado de polietilenglicol de cera de abeja (ESTOL® E04BW-3752, E06BW-3753 o E03BW-3751 anteriormente disponible de Unichema, Wilmington, DE y actualmente disponible de Croda bajo el nombre comercial CITHROL®). Ejemplos de poliolefinas que se pueden usar como un agente peliculígeno en las composiciones para el uso según la presente invención son poliolefinas injertadas con éster de ácido graso/anhídrido de ácido graso en las que los ésteres y los anhídridos derivan de restos de ácido graso C₁₂-C₂₂, por ejemplo, copolímero de olefina C₃₀-C₃₈/maleato de isopropilo/anhídrido maleico (PERFORMA™ V1608, disponible de New Phase Technologies, Piscataway, NJ).

Un grupo preferido de agentes peliculígenos/poliméricos que se puede usar en las composiciones para el uso según la presente invención incluye poliuretanos derivados de diisocianato de isoforona tales como los descritos en las Patentes de EE. UU. Nº 5.051.260 y 6.613.866 y vendidos por Alzo International Inc. bajo en nombre comercial POLYDERM®, poliisobuteno/polibuteno, polideceno hidrogenado y polímeros olefínicos C₆-C₁₄ hidrogenados vendidos por la compañía ExxonMobil Chemical bajo el nombre comercial PURESYN®. La siguiente tabla identifica unos pocos agentes peliculígenos/poliméricos preferidos:

Nombre Comercial	Descripción química	Origen
POLYDERM® PPI-BZ	Copolímero de Alcohol Bencílico-Etilenglicol/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-CA-15	Copolímero de Di-PEG-15 Cocamina/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-CO	Copolímero de Aceite de Ricino /IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-CO-H	Copolímero de Aceite de Ricino Hidrogenado/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-CO-40	Copolímero de PEG-40 Aceite de Ricino Hidrogenado/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-CO-200	Copolímero de PEG-200 Aceite de Ricino Hidrogenado/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-DGDIS	Copolímero de Diisosteato de Diglicerol/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-GH	Copolímero de Hidroxiestearato de Glicerol-7/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-PE	Copolímero de Adipato de Dietilenglicol/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-SA	Copolímero de Di-2 PEG Sojamina/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-SI	Copolímero de Dimeticonol/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-SI-50	Copolímero de Dimeticonol/IPDI 50%	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-SI/SA	Copolímero de Dimeticonol-PEG-2 Sojamina/IPDI	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-SI-WI	Copolímero de Copoliol de Dimeticona/IPDI insoluble en agua	Alzo International Inc.
POLYDERM® PPI-SI-WS	Copolímero de Copoliol de Dimeticona/IPDI soluble en agua	Alzo International Inc.
AVALURE® UR 450	Copolímero de PPG-17/IPDI/DMPA	Noveon
POLYSYNLANE® Gel	Copolímero de Poliisobuteno Hidrogenado (y) Butileno/Etileno/Estireno (y) Copolímero de Etileno/Propileno/Estireno	Collaborative Group
POLYFIX® JPN	Poliisobuteno Hidrogenado (y) Polibuteno	Collaborative Group
POLYSYNLANE® (HV)	Poliisobuteno Hidrogenado	Collaborative Group
PANALENE® H300E		Lipo Chemicals
PANALENE® L-14E		Lipo Chemicals
PURESYN® 2, 4, 6, 8, 10, 40, 100, 150, 300 1000, 3000	Polideceno o Polideceno Hidrogenado	ExxonMobil Chemicals

Los agentes peliculígenos/poliméricos preferidos son insolubles en agua, oleófilos y/o resistentes al agua.

Las composiciones para el uso según la presente invención también pueden contener agentes potenciadores de la viscosidad que espesan, gelifican o endurecen la composición. La composición para el uso según la presente invención comprende típicamente de aproximadamente 0,001 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,005 % en peso a aproximadamente 30 % en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 25 % en peso del agente potenciador de la viscosidad basado en el peso total de la composición. Agentes potenciadores de la viscosidad ejemplares incluyen materiales orgánicos tales como ceras naturales o sintéticas, alcoholes C₁₂-C₆₀, ácidos C₁₂-C₆₀, ácidos grasos alfa-hidroxiados, ésteres de ácidos grasos polihidroxiados, amidas de ácidos grasos polihidroxiados y materiales inorgánicos/orgánicos tales como complejos de ésteres metálicos que contienen cinc, calcio, aluminio o magnesio, sílices de pirólisis y organoarcillas. Agentes potenciadores de la viscosidad adicionales incluyen poliésteres de polioli, ésteres glicerílicos, ésteres poliglicerílicos y polisiloxanos que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente.

Ejemplos específicos de agentes potenciadores de la viscosidad que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes C₁₂-C₆₀, preferiblemente alcoholes grasos C₁₆-C₂₂, tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behénico y mezclas de los mismos. Otros agentes potenciadores de la viscosidad adecuados incluyen ácidos C₁₂-C₆₀, preferiblemente ácidos grasos C₁₆-C₂₂, tales como ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido mirístico, ácido ricinoleico, ácido erúxico, ácido láurico, ácido isoesteárico y mezclas de los mismos. Agentes potenciadores de la viscosidad adecuados adicionales que se pueden usar en la presente memoria son ácidos grasos alfa-hidroxiados, incluyendo ácido 12-hidroxiesteárico, ácido 12-hidroxiáurico, ácido 16-hidroxihexadecanoico y mezclas de los mismos. Ejemplos adicionales de ácidos grasos adecuados se describen adicionalmente en la Patente de EE. UU. N° 7.449.613 de Klofta et al., la Patente de EE. UU. N° 5.429.816 de Hofrichter et al. y la Patente de EE. UU. N° 5.552.136 de Motley.

Las ceras también son adecuadas para el uso como agentes potenciadores de la viscosidad en las composiciones para el uso según la presente invención. Las ceras naturales pueden incluir, pero no se limitan a, carnauba, ozoquerita, cera de abejas, candelilla, parafina, ceresina, esparto, ouricuri, Rezowax y otras ceras extraídas y minerales conocidas. Las ceras sintéticas pueden incluir, pero no se limitan a, ceras parafínicas y ceras microcristalinas.

Agentes potenciadores de la viscosidad adicionales que se pueden usar en la presente memoria incluyen ésteres de ácidos grasos polihidroxiados, amidas de ácidos grasos polihidroxiados y mezclas de los mismos. Los ésteres y las amidas preferidos tendrán tres o más grupos hidroxilo libres sobre el resto polihidroxiado y típicamente son de carácter no iónico.

Debido a la posible sensibilidad cutánea de los que usan artículos a los que se aplica la composición, estos ésteres y amidas también deben ser relativamente suaves y no irritantes para la piel. Esteres de ácidos grasos polihidroxiados y amidas de ácidos grasos polihidroxiados adecuados se analizan en la Patente de EE. UU. N° 5.643.588 de Roe et al.

Otros agentes potenciadores de la viscosidad adicionales que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención son agentes gelificantes. Los agentes gelificantes son materiales que se pueden hinchar o expandir cuando entran en contacto con agua. Ejemplos de agentes gelificantes que se pueden usar en la presente invención incluyen polímeros hinchables, también conocidos como osmopolímeros o hidrogeles. El polímero hinchable puede estar no reticulado o ligeramente reticulado. Las reticulaciones pueden ser enlaces covalentes o iónicos con el polímero que posee la capacidad para hincharse en presencia de fluido, y cuando se reticula no se disolverá en el fluido. El polímero puede ser de origen vegetal, animal o sintético. Materiales poliméricos útiles para el presente propósito incluyen polihidroalquilcelulosa que tiene un peso molecular mayor de 50.000, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (METHOCEL® K 100M disponible de Dow Chemical); poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de 5.000 a 5.000.000; poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular de 100.000 a 3.000.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos poli(electrolíticos); poli(alcohol vinílico) que tiene poco acetato residual; una mezcla hinchable de agar y carboximetilcelulosa; una composición hinchable que comprende metilcelulosa mezclada con un agar poco reticulado; un poliéter que tiene un peso molecular de 10.000 a 6.000.000; un copolímero hinchable en agua producido mediante una dispersión de un copolímero finamente dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno o isobutileno; un polímero hinchable en agua de N-vinil-lactamas y similares.

Otros agentes gelificantes útiles en la presente invención incluyen pectina que tiene un peso molecular que varía de 30.000 a 300.000; polisacáridos tales como agar, goma arábiga, karaya, tragacanto, alginas y goma guar; CARBOPOL®, un polímero de ácido acrílico, un polímero de carboxivinilo, a veces denominado carboxipolimetileno, un polímero de ácido acrílico reticulado con un éter polialílico de sacarosa, según se describe en las Patentes de EE. UU. N° 2.798.053 y 2.909.462 y disponible como CARBOPOL® 934, 940 y 941, y sus derivados salinos; poliacrilamidas; polímeros de indeno-anhídrido maleico hinchables en agua; poli(ácido acrílico) GOOD-RITE® que tiene un peso molecular de 80.000 a 200.000; polímeros de poli(óxido de etileno) POLYOX® que tienen un peso molecular de 100.000 a 7.000.000; copolímeros injertados con almidón; polímeros de acrilato AQUA-KEEP® con una hidroabsorbibilidad de aproximadamente 400 veces su peso original; diésteres de poliglucano; una mezcla de poli(alcohol vinílico) y poli(N-vinil-2-pirrolidona) reticulados; poli(etilenglicol) que tiene un peso molecular de 4.000 a

100.000. Polímeros representativos que poseen propiedades gelificantes se describen en las Patentes de EE. UU. N° 6.419.954, 4.915.949, 4.327.725, 4.207.893 y en *Handbook of Common Polymers*, de Scott y Roff, publicado por Cleveland Rubber Company, Cleveland, OH.

5 Ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad inorgánicos que se pueden incluir en las composiciones para el uso según la presente invención incluyen sílices de pirólisis tratadas y no tratadas tales como las disponibles de Cabot Corp., Tuscola, IL bajo las denominaciones comerciales CAB-O-SIL M5 y MS-55. Sílices de pirólisis tratadas superficialmente ejemplares también están disponibles de Cabot Corp., Tuscola, IL bajo las denominaciones comerciales TS-720 y TS-610.

10 También se pueden usar arcillas adecuadas tales como hectorita y esmectita como agentes potenciadores de la viscosidad en las composiciones para el uso según la presente invención.

15 También se pueden usar aceites vegetales hidrogenados tales como manteca de cacao, manteca de karité y mezclas de los mismos como agentes potenciadores de la viscosidad en las composiciones para el uso según la presente invención.

20 También se pueden usar emolientes basados en petróleo adecuados como agentes potenciadores de la viscosidad en las composiciones para el uso según la presente invención. Ejemplos de emolientes basados en petróleo adecuados que se pueden usar incluyen vaselinas, es decir, hidrocarburos o mezclas de hidrocarburos; se prefieren particularmente hidrocarburos que tengan longitudes de cadena de C₁₀ a C₁₀₀. Emolientes basados en petróleo dentro de este intervalo de longitud de cadena incluyen aceite mineral y vaselina. Aceite mineral se refiere habitualmente a mezclas menos viscosas de hidrocarburos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono, aunque la distribución de peso molecular de los hidrocarburos puede variar. Puesto que los hidrocarburos de peso molecular inferior pueden provocar irritación en algunos individuos, se prefieren aceites minerales que tengan un pequeño porcentaje de hidrocarburos de peso molecular inferior. Vaselina se refiere habitualmente a mezclas de hidrocarburos más viscosas de hidrocarburos de peso molecular superior. La vaselina y el aceite mineral son agentes acondicionadores de la piel preferidos para las composiciones para el uso según la presente invención debido a su capacidad para proteger a la piel de estímulos dañinos o irritantes. La vaselina se prefiere particularmente debido a sus buenas propiedades de barrera.

25 Las composiciones de la presente invención también pueden contener humectantes. Las composiciones para el uso según la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 30% en peso de un humectante, preferiblemente de aproximadamente 0,005% en peso a aproximadamente 20% en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 10% en peso basado en el peso total de la composición. Ejemplos de compuestos que se pueden usar como humectantes en las composiciones para el uso según la presente invención son ésteres de alcoholes polihidroxilados. Este tipo de éster puede incluir ésteres glicerílicos incluyendo glicéridos y glicéridos derivados, ésteres poliglicerílicos y ésteres glicólicos. Los ésteres glicerílicos derivan de glicerina, sus derivados y uno o más residuos de ácido carboxílico. Ejemplos no limitativos incluyen diversos mono-, di- o triésteres C₁-C₃₀ de glicerina y derivados de la misma, tales como mono-, di-, triglicéridos, acetoglicéridos y glicéridos etoxilados. Ésteres glicerílicos ejemplares incluyen behenato de glicerilo, oleato de glicerilo, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, diestearato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo y similares. Ésteres poliglicerílicos que tienen restos ácidos C₁₂-C₂₂ también son adecuados para el uso en la presente memoria. Ejemplos no limitativos incluyen isoestearato de poliglicerilo-4, oleato de poliglicerilo-3, monooleato de diglicerilo, monooleato de tetraglicerilo y similares. Los ésteres glicólicos derivan de glicoles C₂-C₆, incluyendo etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y derivados de los mismos, y uno o más restos de ácido carboxílico que tienen cadenas C₁-C₃₀. Ejemplos específicos de ésteres glicólicos incluyen polietilenglicoles (PEG), tales como PEG-2, PEG-3, PEG-30 y PEG-50, y polipropilenglicoles (PPG), tales como PPG-9, PPG-12, PPG-15, PPG-17, PPG-20, PPG-26, PPG-30 y PPG-34.

30 Las composiciones para el uso según la presente invención también pueden contener emulsionantes o agentes dispersantes tales como tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Las composiciones para el uso según la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 15% en peso de un emulsionante o agente dispersante, preferiblemente de aproximadamente 0,005% en peso a aproximadamente 10% en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 5% en peso basado en el peso total de la composición. Se prefieren los tensioactivos no iónicos debido a su bajo nivel de irritación para la piel. Tensioactivos no iónicos típicos son monoglicéridos tales como monoestearato de glicerilo y similares; ésteres alifáticos de sorbitano tales como monolaurato de sorbitano y similares; ésteres alifáticos de sacarosa; ésteres alifáticos de polioxietileno tales como estearato de polioxietileno; y éteres alcohólicos superiores de polioxietileno tales como éter cetílico de polioxietileno, éter oleílico de polioxietileno, éteres grasos de polioxietileno y similares.

35 Las composiciones para el uso según la presente invención también pueden contener un antioxidante para minimizar o prevenir el proceso de oxidación y potenciar la vida útil de la composición. Las composiciones para el uso según la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente 0,001 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,005 % en peso y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01 % en peso a

aproximadamente 10 % en peso de un antioxidante, basado en el peso total de la composición. Preferiblemente, los antioxidantes útiles en la presente memoria deben ser suaves y no irritantes. Se prefieren antioxidantes procedentes de fuentes naturales, tales como vitamina E y sus derivados, incluyendo tocoferol, acetato de tocoferol, tocoferoles mixtos (disponibles como COVI-OX T-50 o T-70 de Henkel Corp, Ambler, PA), y similares, o hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, piro-sulfito sódico, bisulfato de acetona y sodio y similares. Algunos de estos antioxidantes también son útiles como antioxidantes cutáneos, que minimizan las arrugas y el apagamiento de la piel y proporcionan una apariencia más joven y una piel de textura más firme.

Las composiciones para el uso según la presente invención también pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento bacteriano y los olores del mismo, particularmente en composiciones que tienen un contenido de agua relativamente alto. Las composiciones para el uso según la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de un conservante, preferiblemente de aproximadamente 0,005 % en peso a aproximadamente 5 % y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 2,5 % en peso, basado en el peso total de la composición. Conservantes adecuados incluyen propilparabeno, metilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, fosfato cálcico tribásico, fenoxietanol, o ácidos tales como cítrico, tartárico, maleico, láctico, málico, benzoico, salicílico y similares.

Las composiciones para el uso según presente invención pueden incluir un ácido o una base para ajustar el pH de la composición hasta el intervalo deseado u óptimo. Ejemplos de compuestos usados típicamente para ajustar el pH de composiciones tópicas incluyen ácido oleico, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido acético glacial, hidróxido sódico o similares. Dependiendo de la forma en la que se aplique la composición, es decir, gel, suero o crema, y la localización, el valor del pH final deseado de la composición puede variar, sin embargo, se prefiere generalmente que la composición varíe de un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,5, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,0 y lo más preferiblemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

A fin de incrementar la estabilidad de las composiciones para el uso según la presente invención, puede ser necesario añadir un agente quelante. Los agentes quelantes pueden incluir ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus derivados, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, tioglicerol y similares.

También se puede añadir una fragancia para el uso según la composición de la presente invención, si se desea.

Si la composición para el uso según la presente invención es un aerosol, una espuma o *mousse*, la composición requerirá un propulsor para dosificar la composición desde el recipiente. El propulsor puede ser cualquier tipo de propulsor usado comúnmente en la industria cosmética/farmacéutica tal como nitrógeno, dióxido de carbono, éter dimetilico, hidrocarburos, es decir, metano, etano, propano, butanos y pentanos, hidrocarburos halogenados, es decir, CH₂ClF, CClF₂CHClF, CF₃CHClF, CHF₂CClF₂, CHClFCHF₂, CF₃CH₂Cl, CClF₂CH₃, CHF₂CHF₂, CF₃CH₂F (HFC 134a), CHF₂CH₃ (HFC 152a), CF₃CHF₂CF₃ (HFC 227), CF₃CF₃ y CF₃CF₂CF₃. Algunos de los propulsores hidrocarbonados más comúnmente usados son A-46 (15,2% de propano/84,8% de isobuteno); y NP-46 (25,9% de propano/74,1% de n-butano), NIP-46 (21,9% de propano/31,3% de isobuteno/46,8% de n-butano). La cantidad de propulsor dependerá del tipo de recipiente para la composición de la presente invención, la cantidad de la composición en el recipiente, la cantidad de composición que se vaya a dosificar por accionamiento y la forma en la que se dosificará la composición, es decir, niebla o espuma. La optimización del propulsor y el recipiente están dentro de la capacidad del experto y se pueden encontrar ejemplos en la Patente de EE. UU. N° 6.946.120 de Wai-Chiu So et al., y en Remington, Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., pp. 1000-1017. Generalmente, el propulsor no se incluye en el cálculo de los porcentajes en peso de la composición para el uso según la presente invención debido a que meramente es parte del dispositivo de dosificación y típicamente no sigue siendo parte de la composición una vez que la composición se dosifica y aplica a la zona psoriásica del paciente.

Los aerosoles, las espumas y las *mousses* para el uso según la presente invención, incluirán un disolvente, preferiblemente agua y/o un alcohol inferior, es decir, alcoholes C₁-C₆ tales como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos. Los aerosoles, las espumas o las *mousses* también pueden comprender un codisolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes aromáticos y polihidroxilados tales como 1,3-butilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol 400, hexilenglicol y dipropilenglicol o glicerol. Cuando está presente el codisolvente, puede estar presente en cantidades de aproximadamente 10% en peso o menos, preferiblemente aproximadamente 5% en peso o menos basado en el peso total de la composición.

La composición para el uso según la presente invención también puede incluir un fármaco antiinflamatorio, un anestésico tópico o una combinación de los mismos. Anestésicos tópicos típicos incluyen, pero no se limitan a, lidocaína, xilocaína, buprenorfina y fentanilo. Anestésicos tópicos adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se divulgan, p. ej., en Goodman Gilman, Alfred; Goodman, Louis S.; Gilman, Alfred; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición, pp. 331-347.

Cualquier corticosteroide tópico adecuado se puede emplear como un fármaco antiinflamatorio. Corticosteroides adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se divulgan, p. ej., en Goodman Gilman, Alfred; Goodman, Louis S.; Gilman, Alfred; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición,

pp.1459-1483. Corticosteroides ejemplares adecuados incluyen cortisol (hidrocortisona); tetrahidrocortisol; prednisona (cortisona); prednisolona (cortisol); 6 α -metilprednisolona; fludrocortisona (9 α -fluorocortisol); 11-desoxicortisol; cortisona (11-deshidrocortisol); corticosterona; triamcinolona (9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona); parametasona (6 α -fluoro-16 α -metilprednisolona); betametasona (9 α -fluoro-16 β -metilprednisolona); dexametasona (9 α -fluoro-16 α -metilprednisolona); acetato de desoxicorticosterona (acetato de doca, acetato de Percorten); pivalato de desoxicorticosterona (pivalato de Percorten); acetato de fludrocortisona (acetato de florina); cortisol (hidrocortisona) (Cortef, hidrocortona); acetato de cortisol (acetato de hidrocortona); cipionato de cortisol (Cortef); fosfato de cortisol y sodio (fosfato de hidrocortona); succinato de cortisol y sodio (Solu-cortef); dipropionato de beclometasona (Vanceril); betametasona (Celestone); fosfato y acetato de betametasona y sodio (Celestone soluspan); dipropionato de betametasona (Diprosone); valerato de betametasona (Valisone); benzoato de betametasona (Benisone, Fluodate); acetato de cortisona (acetato de Cortone); dexametasona (Decadron, Gammacorten); fosfato de dexametasona y sodio (fosfato de Decadron, fosfato de Hexadrol); acetato de dexametasona (Decadron-L.A.); fuprednisolona (Alphadrol); meprednisolona (Betapar); metilprednisolona (Medrol); acetato de metilprednisolona (Depo-medrol, acetato de Medrol); succinato de metilprednisolona y sodio (Solu-medrol); acetato de parametasona (Haldrone); prednisolona (Delta-cortef); acetato de prednisolona (acetato de Meticortelone); fosfato de prednisolona y sodio (Hydeltrasol); succinato de prednisolona y sodio (Meticortelone soluble); tebutato de prednisolona (Hydelta-T.B.A.); prednisona (Deltasone, Paracort); triamcinolona (Aristocort, Kenacort); acetónido de triamcinolona (Aristoderm, Kenalog); diacetato de triamcinolona (diacetato de Aristocort, diacetato de Kienacort); hexacotónido de triamcinolona (Aristospan); desonida (Tridesilon); desoximetasona (Topicort); pivalato de flumetasona (Locorten); acetónido de fluocinolona (Fluonid, Synalar); fluocinonida (Lidex, Topsyln); fluorometolona (Oxylone); flurandrenolida (Cordran); halcinonida (Halog) y medrisona (HMS liquifilm, Medrocort).

Preferiblemente, la cantidad de un antiinflamatorio tópico o anestésico tópico adecuado puede estar presente en de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 99,9% en peso de la composición. Típicamente, la cantidad de anestésico y/o antiinflamatorio presente dependerá del anestésico y el antiinflamatorio específico empleado en la composición. En algunas realizaciones de la presente invención, el anestésico y/o el antiinflamatorio puede estar en hasta aproximadamente 10% en peso, hasta aproximadamente 5% en peso, hasta aproximadamente 2% en peso, hasta aproximadamente 1% en peso o hasta aproximadamente 0,1% en peso de la composición. Adicionalmente, la naturaleza y la cantidad del anestésico y/o antiinflamatorio presente en la composición debe cumplir cualesquiera directrices estatales y/o federales que regulen el uso de estos compuestos (p. ej., regulaciones de la FDA).

Las composiciones para el uso según la presente invención también pueden incluir agentes para el tratamiento de la psoriasis conocidos tales como antralina, también conocida como ditranol, vitamina D tal como calcipotrieno o calcitriol, y vitamina A tal como tazaroteno. Algunos de los agentes de tratamiento de la psoriasis conocidos se describen con detalle en Goodman Gilman, Alfred; Goodman, Louis S.; Gilman, Alfred; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición, pp.1591-1613.

Las siguientes tablas proporcionan una visión general resumida de unas pocas composiciones representativas que se pueden preparar según la presente invención y que no pretenden ser limitativas de la misma:

Suero

Ingrediente	% en Peso Preferido	% en Peso Más Preferido
Éster esterólico	75-99%	80-95%
Potenciador de la penetración	0,01-15%	0,1-10%
Agente peliculígeno/polimérico	0,1-10%	0,5-5%
Antioxidante	0-10%	0,5-5%
Conservante	0-10%	0,5-5%
Vitamina(s)	0-25%	0-15%

45

Bálsamo

Ingrediente	% en Peso Preferido	% en Peso Más Preferido
Éster esterólico	40-90%	60-85%
Potenciador de la penetración	0,01-15%	0,1-10%
Agente peliculígeno/polimérico	0,1-10%	0,5-5%
Agente potenciador de la viscosidad	5-40%	10-25%
Antioxidante	0-10%	0,5-5%
Conservante	0-10%	0,5-5%
Vitamina(s)	0-25%	0-15%

Crema/Loción/ Gel

Ingrediente	% en Peso Preferido	% en Peso Más Preferido
Éster esterólico	(30-80%)*	(40-70%)*

(continuación)

Ingrediente	% en Peso Preferido	% en Peso Más Preferido
Potenciador de la penetración	0,01-15%	0,1-10%
Agente pelculígeno/polimérico	0,1-10%	0,5-5%
Agente potenciador de la viscosidad	1-40%	3-20%
Disolvente	5-850%	10-75%
Emulsionante	0,1-20%	1-10%
Antioxidante	0-10%	0,5-5%
Conservante	0-10%	0,5-5%
*porcentaje en peso basado en la cantidad de éster esterólico menos disolvente		

Aerosol/Mousse/Espuma

Ingrediente	% en Peso Preferido	% en Peso Más Preferido
Éster esterólico	(30-75%)*	(35-60%)*
Potenciador de la penetración	0,001-10%	0,002-5%
Agente pelculígeno/polimérico	0,001-10%	0,005-5%
Agente potenciador de la viscosidad	0,001-30%	0,005-20%
Disolvente	50-95%	60-90%
Emulsionante	0,1-20%	1-10%
Propulsor	0,5-25%	1-10%
Antioxidante	0-10%	0,001-5%
Conservante	0-10%	0,001-5%
*porcentaje en peso basado en la cantidad de éster esterólico menos disolvente		

5 Ejemplos

Los siguientes se proporcionan a modo de ejemplo solamente y de ningún modo pretenden ser limitativos.

Ejemplo 1

10

Se prepara un suero con la siguiente composición:

SUPER STEROL LIQUID	91,5% en peso
Manteca de karité	1,0% en peso
Laurato de laurilo	2,5% en peso
POLYDERM PPI-SA	1,0% en peso
Ácido oleico	1,0% en peso
Palmitato de vitamina A	1,0% en peso
Acetato de vitamina E	1,0% en peso
Fenoxietanol	1,0% en peso

15

El suero se prepara añadiendo el SUPER STEROL LIQUID, la manteca de karité, el POLYDERM PPI-SA, el ácido oleico y el laurato de laurilo, a un mezclador adecuado y calentando la mezcla a 75-85° C durante aproximadamente 30 minutos hasta que se obtiene una solución transparente. El SUPER STEROL LIQUID está disponible comercialmente en Croda Chemicals Europe, Ltd., de East Yorkshire, Inglaterra y es una mezcla de ésteres colesterólicos y lanosterólicos C₁₀-C₃₀. POLYDERM PPI-SA es un copolímero de di-PEG-2 sojamina/IPDI disponible comercialmente en Alzo International Inc.

20

La composición resultante se retira del calor y la agitación se continúa. Una vez que la temperatura de la composición es de 50°C o menor, el palmitato de vitamina A, el acetato de vitamina E y el fenoxietanol, se añaden a la composición mientras se mantiene la agitación. Una vez que la composición alcanza la temperatura ambiente, la composición de suero se envasa en un frasco con bomba.

25

Ejemplo 2

Se prepara un bálsamo con la siguiente composición

SUPER STEROL LIQUID	75% en peso
Manteca de karité	15% en peso
Laurato de laurilo	2,5% en peso
POLYDERM PPI-SA	2,5% en peso
Ácido oleico	1,0% en peso
Palmitato de vitamina A	1,5% en peso
Acetato de vitamina E	1,5% en peso

30

(continuación)

Fenoxietanol	1,0% en peso
--------------	--------------

El bálsamo anterior se prepara mezclando los ingredientes anteriores en un mezclador adecuado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 e introduciendo el bálsamo en un tubo adecuado para que el paciente lo dispense.

Ejemplo 3

Se prepara una crema con la siguiente composición:

SUPER STEROL LIQUID	18,3*% en peso
Manteca de karité	0,2% en peso
Laurato de laurilo	0,5% en peso
POLYDERM PPI-SA	0,2% en peso
Ácido oleico	0,2% en peso
Palmitato de vitamina A	0,2% en peso
Acetato de vitamina E	0,2% en peso
Fenoxietanol	0,2% en peso
POLAWAX™	10,0% en peso
Agua	68,5% en peso
Alcohol cetílico	1,4% en peso
DOWICIL™-20	0,1% en peso
*58,1 % menos el disolvente (agua)	

La crema se prepara añadiendo el suero del Ejemplo 1, el POLAWAX™, agua y alcohol cetílico a un mezclador adecuado y calentando la mezcla a 75-85°C durante aproximadamente 20-30 minutos. POLAWAX™ es una cera autoemulsionable de alcohol graso superior disponible comercialmente en Croda Chemicals Europe, Ltd., de East Yorkshire, Inglaterra. DOWICIL™-200 es un conservante/compuesto antimicrobiano de cloruro de 1-3-cloroalil-3,5,7-triaza-1-azonia adamantano disponible comercialmente en Dow Chemical Co. La composición resultante se retira del calor y se continúa agitando. Una vez que la solución alcanza la temperatura ambiente, se añade el DOWICIL™ - 200 y la crema se envasa en un tubo, tarro, frasco u otro recipiente adecuado.

Ejemplo 4

Se prepara una espuma con la siguiente composición:

SUPER STEROL LIQUID	9,15*% en peso
Manteca de karité	0,01% en peso
Laurato de laurilo	0,025% en peso
POLYDERM PPI-SA	0,01% en peso
Ácido oleico	0,01% en peso
Palmitato de vitamina A	0,01% en peso
Acetato de vitamina E	0,01% en peso
Fenoxietanol	0,01% en peso
Glicerox 767	10,0% en peso
Agua	80,0% en peso
*45,75 % menos disolvente (agua)	

La composición de espuma anterior se prepara añadiendo el suero del Ejemplo 1, GLYCEROX 767 y agua a un mezclador adecuado y calentando la mezcla a 75° C durante aproximadamente 10 minutos. GLYCEROX 767 es un glicérido cáprico/caprílico PEG-6 comercializado por Croda Chemicals Europe, Ltd., de East Yorkshire, Inglaterra. La composición resultante se retira del calor y se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente. La composición se introduce en un recipiente de aerosol hermético junto con el propulsor A-46 (propano al 15,2 %/isobuteno al 84,8 %) disponible comercialmente en Diversified CPC International. El recipiente de aerosol final comprende aproximadamente el 96,5 % de la composición de espuma anterior y el 3,5 % del propulsor con una presión de aproximadamente 317,1 kPa (46 PSIG) a 23,89° C (75° F).

Ejemplo 5

El suero preparado en el Ejemplo 1 se aplicó a 14 pacientes que padecían psoriasis. El régimen de tratamiento y los resultados se resumen en la TABLA 1.

TABLA 1

ES 2 793 404 T3

Sujeto	Edad	Sexo	Zona Afectada	Duración del Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento Previo	Resultado
01	13 años	F	- rodilla derecha - corva derecha - corva izquierda	1 día	Un tratamiento	- AQUAPHOR® (OTC) usado para piel seca - hidrocortisona 1 %	Resolución completa.
02	41 años	M	- parte superior de la espalda - parte inferior de la espalda - pecho - zona pequeña en la cara - estómago.	10 meses	Suero aplicado al paciente, exfoliante y lavado 3x / semana en casa	El paciente declinó el tratamiento con anticuerpo monoclonal en la Mayo Clinic y otras opciones en the Rockefeller University para probar el suero.	El paciente se recuperaba 100% pero todavía tiene escamas preexistentes residuales.
03	41 años	M	- antebrazo izquierdo - codo izquierdo - muñeca izquierda - mano izquierda - antebrazo derecho - estómago - reverso de la pierna	14 meses	El paciente de aplicaba el suero todos los días en casa además de la aplicación en cada visita clínica	El paciente declinó el tratamiento del estudio clínico i. v. en la Mayo Clinic para probar el suero.	El antebrazo izquierdo y derecho, la mano izquierda y el reverso de la pierna derecha mejoraban 100%. El estómago, la muñeca izquierda y el codo izquierdo mejoraban 30-40%.
04	56 años	M	- rodilla izquierda - rodilla derecha - reverso del pie derecho	1 día	Un tratamiento	ninguno	Resolución completa.
05	46 años	M	- rodilla izquierda	1 día	Un tratamiento	- manteca de cacao	Resolución completa.
06	Tratamiento a los 6 meses de edad	M	- pie derecho - pierna derecha - pie izquierdo - pierna izquierda - nalga izquierda	1 día	Un tratamiento	- agua salada oceánica	Resolución completa.
07	33 años	M	- tobillo derecho - brazo izquierdo cerca del codo	1 mes	Suero aplicado 1 x / día	ninguno	Resolución completa de síntomas. Resolución parcial de la apariencia física de las lesiones.

ES 2 793 404 T3

(continuación)

Sujeto	Edad	Sexo	Zona Afectada	Duración del Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento Previo	Resultado
08	56 años	F	- mano izquierda - muñeca izquierda - antebrazo izquierdo - codo izquierdo - mano derecha - muñeca derecha - codo derecho - talón del pie izquierdo - talón del pie derecho - planta del pie izquierdo	7 meses	Suero aplicado 1 x / día	- HUMIRA® - SORIATANE® - terapia ligera - tratamiento con láser	80-100% de resolución que implica a todas las lesiones
09	63 años	M	- rodilla izquierda - antebrazo izquierdo cerca del codo - rodilla derecha - antebrazo derecho cerca del codo	6 meses	Suero aplicado 1 x / día	ninguno	90-100% de resolución que implica a todas las lesiones
10	53 años	M	- nudillos de la mano izquierda - codo izquierdo - tobillo izquierdo - nudillos de la mano derecha - codo derecho	1 día	Un tratamiento	- VASELINE®	Beneficio presentado, sin embargo, el paciente era incapaz de seguimiento debido a problemas de transporte
11	60 años	F	- mano izquierda - brazo izquierdo - pie izquierdo - tobillo izquierdo - pierna izquierda - mano derecha - brazo derecho - pie derecho - tobillo derecho - pierna derecha - parte superior de la espalda - parte inferior de la espalda	1 día	Un tratamiento	- acetónido de triamcinolona tópico 0,1% 2x / día - inyecciones de esteroides - prednisona - corticosteroide tópico - loción	80% de resolución

(continuación)

Sujeto	Edad	Sexo	Zona Afectada	Duración del Tratamiento	Tratamiento	Tratamiento Previo	Resultado
12	39 años	F	- codo derecho - brazo derecho - rodilla derecha - espinilla derecha - codo izquierdo - antebrazo izquierdo cerca del codo - rodilla izquierda - espinilla izquierda - estómago	3 semanas	Suero aplicado 1 x / día durante 3 semanas	- bronceado artificial con luces UV	80% de resolución de los síntomas. 50% de resolución de la apariencia física
13	48 años	M	- facial	3-6 meses	Suero aplicado 1 x / día	ninguno	Resolución completa
14	37 años	M	- torso superior/cuello	1-3 meses	Suero aplicado 1 x / día	ninguno	Resolución completa

Ejemplo 6

5 Un paciente varón ha presentado un alivio del dolor por quemaduras solares después de una sola aplicación del suero preparado en el Ejemplo 1. El suero se aplicó a la zona de las quemaduras solares por la noche antes de acostarse y el paciente presentaba alivio cuando se levantaba por la mañana.

10 Aunque se han indicado ciertas realizaciones preferidas y alternativas de la presente invención con propósitos de divulgar la invención, modificaciones de las realizaciones divulgadas se les pueden ocurrir a los expertos en la técnica.

15 El término "que comprende", según se usa en las siguientes reivindicaciones, es un término de transición abierto que está destinado a incluir elementos adicionales no citados específicamente en las reivindicaciones. El término "que consiste esencialmente en", según se usa en las siguientes reivindicaciones, es una expresión de transición parcialmente cerrada y está destinado a incluir los elementos citados más cualesquiera elementos no especificados que no afecten a las características básicas y novedosas de las reivindicaciones. Por ejemplo, un estratificado adhesivo (la capa externa del parche aplicado) abollonado o impreso con marcas se podría incluir sin embargo en el significado de "que consiste esencialmente en", incluso si no se cita específicamente. El término "que consiste en", según se usa en las siguientes reivindicaciones, está destinado a indicar que las reivindicaciones están restringidas a los elementos citados.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica en forma de aerosol, espuma o *mousse*, para el uso en el tratamiento de la psoriasis, en donde la composición comprende:

- 5 a) del 30 % en peso al 75 % en peso de una mezcla de ésteres colesterólicos/lanosterólicos de ácidos carboxílicos C₁₀-C₃₀, basado en el peso de la composición menos cualquier disolvente que pueda estar presente con un punto de ebullición de 150°C o menor;
- 10 b) del 0,001 % en peso al 10 % en peso de un potenciador de la penetración;
- c) del 50 % en peso al 95 % en peso de un disolvente;
- d) del 0,5 % en peso al 25 % en peso de un propulsor;
- e) del 0,001 % en peso al 10 % en peso de un agente peliculígeno/polimérico;
- f) del 0,001 % en peso al 30 % en peso de un agente potenciador de la viscosidad;
- 15 g) del 0,1 % en peso al 20 % en peso de un emulsionante;
- h) del 0 % en peso al 10 % en peso de un antioxidante; y
- (i) del 0 % en peso al 10 % en peso de un conservante;

y en donde el régimen de tratamiento consiste en una administración tópica de la composición a una zona psoriásica del paciente al menos una vez al día.

2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende:

- 25 a) del 35 % en peso al 60 % en peso de la mezcla de ésteres colesterólicos/lanosterólicos de ácidos carboxílicos C₁₀-C₃₀;
- b) del 0,002 % en peso al 5 % en peso del potenciador de la penetración;
- c) del 60 % en peso al 90 % en peso del disolvente;
- d) del 1 % en peso al 10 % en peso del propulsor;
- e) del 0,005 % en peso al 5 % en peso del agente peliculígeno/polimérico;
- 30 f) del 0,005 % en peso al 20 % en peso del agente potenciador de la viscosidad;
- g) del 1 % en peso al 10 % en peso del emulsionante;
- h) del 0,001 % en peso al 5 % en peso del antioxidante; y
- (i) del 0,001 % en peso al 5 % en peso del conservante.

3. La composición para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el agente peliculígeno polimérico es insoluble en agua.

4. La composición para el uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde el emulsionante se selecciona del grupo que consiste en monoglicéridos, ésteres alifáticos de sorbitán, ésteres alifáticos de sacarosa, ésteres alifáticos de polioxietileno, éteres alcohólicos superiores de polioxietileno, éteres grasos de polioxietileno, monoestearato de glicerilo, monolaurato de sorbitán, estearato de polioxietileno, éter cetílico de polioxietileno y éter oleílico de polioxietileno.

5. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el potenciador de la penetración se selecciona del grupo que consiste en alcohol oleílico, alcohol laurílico, miristato de isopropilo, oleato de oleílo, ácido levulínico, monooleato de glicerol, laurato de metilo, monooleato de sorbitano, triacetina, alcohol cetílico, lactato de cetilo, isosórbido de dimetilo, dipropilenglicol, lactato de etilhexilo, ácido glicólico, óxido de lauramina, laurilbetaína, lactato de laurilo, laurato de laurilo, palmitato de isopropilo, alcohol miristílico, lactato de miristal, salicilato de octilo, óxido de oleamina, ácido oleico, oleil betaína, ácido salicílico, alcohol estearílico, lactato de estearilo, triacetato de trietanolamina y combinaciones de los mismos.

6. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el conservante se selecciona del grupo que consiste en propilparabeno, metilparabeno, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, fosfato cálcico tribásico y fenoxietanol.

7. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agente potenciador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en ceras naturales, ceras sintéticas, alcoholes C₁₂-C₆₀, ácidos C₁₂-C₆₀, ácidos grasos alfa-hidroxiados, ésteres de ácidos grasos polihidroxiados, amidas de ácidos grasos polihidroxiadas, complejos de ésteres metálicos que contienen cinc, calcio, aluminio o magnesio, sílices de pirólisis y organoarcillas, agentes gelificantes, aceites vegetales hidrogenados, emolientes basados en petróleo que tienen longitudes de cadena de C₁₀ a C₁₀₀ y poliésteres de polioli, ésteres glicerílicos, ésteres poliglicerílicos y polisiloxanos que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente.

8. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en alcoholes C₁-C₆, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol, y mezclas de los mismos.

ES 2 793 404 T3

9. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición es una espuma.
- 5 10. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición es una *mousse*.
11. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición es un aerosol.
- 10 12. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además un codisolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes aromáticos, alcoholes polihídricos, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol 400, hexilenglicol, dipropilenglicol y glicerol.
- 15 13. La composición para el uso según la reivindicación 12, en donde la composición comprende el 10 % en peso o menos del codisolvente.
14. La composición para el uso según la reivindicación 13, en donde la composición comprende el 5 % o menos del codisolvente.